

昭和43年度前期始業講演要旨

短期大学部

脊椎動物における色素細胞の調節

竹 脇 潔

変温脊椎動物の皮膚にある色素細胞には、細胞質の中に含まれる色素顆粒の色によって、黒、赤、黄、白色素細胞の別があるが、黒色素細胞は最も分布が広く、またその数も多いので、多くの研究の対象となっている。今回は黒色素細胞の調節機構のうち、とくにホルモンによる調節を取りあげる。これは複雑な樹枝状突起をのびた不規則な形の細胞で、細胞のおかれる環境条件にしたがって、黒褐色の melanin 顆粒を一小塊に凝集させたり、広く細胞内に拡散させて突起の先端にまで達せしめたり、あるいはそれらの中間の分散状態をとらせたりする。このさい細胞の形は殆んど変化しない。黒色素細胞が一斉に顆粒を拡散させれば体色は黒ずみ、顆粒を凝集させれば白っぽくなる。顆粒拡散のおこる条件が長期間持続すれば黒色素細胞の数が増し、また細胞内の顆粒の量が多くなるし、凝集のおこる条件が持続すればその反対のことがおこる。

黒色素細胞に状態の変化をもたらす最も強力な物理的刺激は光であり、直接黒色素細胞に作用することもなくはないが、一般には光の刺激は目で摂受され、網膜の背側の部分と腹側の部分とがどのように刺激されるかによって黒色素細胞の反応にちがいをもたらすことが、魚類や両生類を材料とした実験から結論されている。明かるくして白い容器に動物を飼えば黒色素細胞の顆粒凝集がおこって体色が白っぽくなり、明かるいところで黒い容器におけば顆粒が拡散して体色が黒くなるのは、白い容器では器底から反射した光が網膜の背側を刺激するけれども、黒い容器では投射光は吸収されて器底からの反射がなく、網膜の背側が刺激されない、しかも網膜の腹側は容器の色に関せず投射光によって刺激されることと関連づけられる。黒白以外の色の容器では、反射光の強さ、したがって網膜背側の刺激の程度が様々である。このことが黒色素細胞の顆粒の動きを規定し、体色の黒さをいろいろにする。

つぎには、目で摂受された刺激がどのような経路で黒色素細胞に変化をひきおこすかが問題である。究極において黒色素細胞の行動を支配するものは神経とホルモンである。すなわち、目で受けとられた刺激が、神経を通じて反射的に黒色素細胞を動かすか、または、ある内分泌腺のホルモン分泌を変化させ、その結果として黒色素細胞の行動を規定する。このいずれが重要であるかは動物の種類によって異なる。たとえば、あ

る種の硬骨魚類では、黒色素細胞の神経支配が圧倒的で、ホルモン支配は通常おおいに小さくされているが、両生類の黒色素細胞では、神経支配は絶無でないにしてもきわめて軽微であり、ホルモンが主としてその行動を決定する。

黒色素細胞に作用して顆粒の集散に関係する最も重要なホルモンは、(1) 副腎髄質（クローム親和組織）のホルモン、すなわち *adrenaline* および *noradrenaline*、(2) 脳下垂体中葉の黒色素細胞刺激ホルモン (*melanophore-stimulating hormone*, *MSH* と略称する。), (3) 松果腺のホルモン *melatonin* である。

(1) *adrenaline*, *noradrenaline* は黒色素細胞に顆粒凝集をひきおこす。ある種の魚類などが興奮すると体色が白っぽくなるのは、このホルモンの分泌が促進されて血液中のその濃度が高まることによる。神経支配のもとで黒色素細胞の顆粒凝集がおこるばあいにも実は黒色素細胞上に達している神経繊維の末端から、神経液としてこれらのホルモンと同じ物質、とくに *noradrenaline* が放たれて黒色素細胞にはたらきかけるのである。ただ神経液として放たれるのはきわめて微量であり、効果は局在し得る。これに対して、同じく黒色素細胞上に終末を持つ別種の神経繊維が興奮して *acetylcholine* を放つときには、その作用を受けた黒色素細胞は顆粒を拡散させる。

(2) 脳下垂体は、口蓋から背方に陥入した原基 *Rathke* 嚢に由来する腺性脳下垂体と、間脳底から腹側にむかってつきでた“漏斗”に由来する神経性脳下垂体との二部からなる。腺性脳下垂体には前葉、中葉および結節部が区別される。カエルの尾芽期の胚で *Rathke* 嚢に相当する部分を切りとっておくと、腺性脳下垂体のない幼生（おたまじゃくし）を生ずるが、前葉がなく、したがって甲状腺刺激ホルモンがないために甲状腺が活動し得ず、甲状腺ホルモンの欠如は幼生の変態を不可能ならしめる。

そのような幼生では黒色素細胞が少く、また完全に顆粒を凝集させているため、体色が銀白色を呈することは、約50年以前にすでに観察されていた。このような幼生に他の正常幼生またはカエルの脳下垂体をすりつぶして注射すると、黒色素細胞に顆粒の拡散がおこって、体色が黒ずむ。同様の結果は成体のカエルの脳下垂体を除去したとき、またそれに脳下垂体磨碎液を注射したときにも得られる。これらの実験は腺性脳下垂体のいずれかの部位が黒色素細胞に顆粒拡散をおこすホルモン *MSH* を生産し分泌することを示唆するが、その部位については教えるところがない。それを知るには別の実験を必要とする。

中葉は、胚期において *Rathke* 嚢が漏斗と接触しなければ分化して機能を持つにいたらないことが両生類の胚における実験によって知られている。それ故、たとえばカエルの胚期に漏斗原基を除去して *Rathke* 嚢との接触を不可能にすると、前葉は幼生の変態をひきおこすに足る甲状腺刺激ホルモンを分泌し得る程度に分化することが稀ではないが、中葉の分化は阻止される。そしてこのような胚から生じた幼生またはカエルでは、その黒色素細胞が顆粒を凝集させていて、体色は銀白色を呈する。これは *MSH* の生産

源が中葉であることをしめすものである。他方恒温脊椎動物、とくに哺乳類では、皮膚に色素顆粒を集散させ得る黒色素細胞はないけれども、その脳下垂体中葉には、多量の MSH が含まれること、中葉細胞は長期間体外で培養され、容器内で増殖したものでも MSH の生産分泌をつづけることが明らかになって、MSH の中葉起原であることを裏書した。哺乳類の大形の脳下垂体がこの種の実験を可能ならしめたのである。

次には MSH の中葉からの分泌、すなわち血液への放出がいかんして調節されるかを考えるのが順序であろう。白い容器に飼って体色の白くなったカエルと、黒い背景に適応して黒くなったカエルとの脳下垂体の MSH の含有量を生物学的な定量法で比較すると、前者のそれがいちじるしく多いことがわかる。このことは、黒色素細胞の顆粒拡散がおこっている黒いカエルでは、MSH の放出が多い結果として中葉における貯蔵量が少く、顆粒が凝集している白いカエルでは放出が少いので貯蔵量が多いことをしめす。それ故目で受けとられた刺激が何らかの方法で MSH の分泌を調節すると考えざるを得ない。

上述のように、カエルの尾芽期の胚で Rathke 嚢相当部を除いておくと、中葉の欠如のために銀白色の幼生になるが、このものの腹部などに他の幼生の脳下垂体を移植すると、移植が成功すれば数日にして体色が黒ずみはじめ、やがて正常な幼生よりもはるかに黒くなる。このとき移植された脳下垂体の中葉は普通以上に大きくなっており、個々の細胞の肥大がいちじるしい。尾芽期の胚の Rathke 嚢を直上の脳組織の小片とともに他の体部に自家移植したばあいにも、その胚から生ずる幼生はまっ黒である。そして移植後に分化した中葉はその肥厚が顕著である。すなわち、移植によって脳との連絡をたち切られた中葉、あるいは脳との連絡なしに分化した中葉は、異常に発達して異常に多量の MSH を分泌するのである。このことは脳が中葉の発達およびホルモンの分泌に対して本来抑制的に作用していることを示唆するものでなければならぬ。成体のカエルで脳下垂体には触れずに脳下垂体と脳との連絡を切り、癒着を防ぐためにプラスチックの薄片などを挿入する実験の結果も上記の結論を完全に支持するのである。

中葉には脳から神経繊維が来ていて、その終末が中葉細胞に達していることは、電子顕微鏡による研究などから見て疑いはない。それ故中葉の活動は常時神経的に抑制されていて、そのホルモンの分泌は抑制が弱まったときにおこるものと考えられる。しかし近年、このような神経的抑制のほかに、大脳の脳下垂体直上の部分である視床下部が、液性要因を介して中葉の活動に抑制作用を及ぼしていることが知られるにいたった。この作用のある物質を抑制因子とよぶ。このものの存在をしめす実験の一は *in vitro* のそれである。

ネズミの中葉をとり出し、適当な培養液にいれて無菌状態で体温に保持すれば、かなり長い期間生存させることが困難でない。このような中葉は、もちろん脳の抑制作用から解放されているので、多量の MSH を培養液中に放ちつづける。その量は当初中葉の

中に含まれていたのがしみ出て来るとしたのでは説明のできないものであり、中葉が体外にとり出された後に MSH を合成し放出することには疑いがない。ところがこの中葉をいれた培養液に、ネズミの視床下部の抽出物を添加すれば MSH の放出量は明らかに減少する。大脳皮質などの抽出物を使った対照実験では MSH 放出量に変化がおこらない。それ故視床下部には中葉のホルモン分泌を抑制する物質—抑制因子—が存在すると結論されるのである。同じような視床下部抽出物をネズミの頸静脈内に注射すると、10 分後に早くもそのネズミの中葉の MSH 含有量が増加しはじめ、20—30 分後には増加はさらにいちじるしくなる。このばあいにも、対照実験として大脳皮質の抽出物を注射したのでは中葉の MSH の含有量に有意の変化はおこらない。この実験の結果は、視床下部にある抑制因子がネズミの中葉からの MSH の放出をおさえたために中葉におけるその含有量が増加したことをあらわしていると考えられる。このように中葉の MSH の分泌は、神経的および体液的な二重の調節を受けているのである。脳下垂体の前葉は 6 種類のホルモンを分泌するが、その分泌の調節には神経が関係せず、視床下部が生産する放出因子または抑制因子が重要な役割を演ずるのとは異なる。放出因子はもちろん抑制因子とは反対にホルモン分泌放出をうながすものである。中葉については、上記抑制因子のほかに放出因子も存在することを示唆する若干の実験があるが省略する。

MSH は種々の哺乳類の脳下垂体から純粋に抽出されているが、ウシ、ブタ、ヒツジ、ウマ、サル、ヒトでは MSH に 2 種あり、 α -MSH、 β -MSH とよばれている。 α -MSH は 13 個のアミノ酸が鎖のようにつながった polypeptide で、各種に共通である。これに反して、 β -MSH はウシ、ブタ、ヒツジ、ウマ、サルでは 18 個、ヒトでは 22 個のアミノ酸が排列した polypeptide で、種がちがうとともに幾分構造にちがいがある。しかし α -MSH および各種の β -MSH に共通して、methionine, glutamine, histidine, phenylalanine, arginine, tryptophan, glycine の 7 種のアミノ酸が、この順序で排列して分子の中にはいっている。MSH の黒色素細胞刺激作用はこの部分の存在と密接な関係にあるもので、人工的に最後の 5 個のアミノ酸を結合した化合物を作ると、それがすでに黒色素細胞にかなりの作用を及ぼすことが知られている。これら一群のアミノ酸の両端についている他のアミノ酸は、動物の体内で MSH を保護したり、MSH の黒色素細胞への作用を仲介したりすることに何らかの役割をするもののようである。

なお、10 余年以前に、前葉ホルモンの一である副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) に黒色素細胞の顆粒拡散をひきおこす作用のあることが発見され、ACTH と MSH とは、同一物質であろうという意見をなす学者もあった。しかしその後の研究で、ACTH は、動物の種によっていくらかのちがいはあるが、39 個のアミノ酸が直線状に排列している polypeptide であって MSH とは全く別の物質であるけれども、その分子の中に上述の 7 個のアミノ酸が上述の序列で並んで含まれることが判明した。ACTH が黒色素細胞に作用して MSH と同様の効果をもたらすのはこのためであると考えられる。しかしなが

ら、このことがある以上、少くともあるばあいには、MSH のかわりに ACTH が作用して体色を黒化させる可能性を否定できない。またこのことを示唆する実験がすでに報告されている。

MSH がいかにして黒色素細胞の顆粒拡散をおこすかは十分に理解されていない。MSH が黒色素細胞の電氣的性質を変化させることや、あるいは黒色素細胞への Na のとりこみを増加させることと、黒色素細胞内の顆粒の動きとを関連づけて説明しようとする研究者があるが、なお検討の余地があると思われる。

(3) 松果腺のホルモン melatonin は、MSH とは反対に、カエルの皮膚の黒色素細胞の顆粒を凝集させ、体色を白っぽくする。従来 noradrenaline が黒色素細胞に顆粒凝集をおこさせる最も強力な物質だと考えられていたが、melatonin は noradrenaline にくらべると約 100,000 倍もこの作用に関して強力である。あらかじめ MSH を作用させて黒色素細胞の顆粒を拡散させ、黒ずませたカエルの皮膚片を切りとり、1 リットルあたり 10^{-7} g の melatonin を含む液の中につけるとすでに顆粒の凝集がおこる。melatonin は MSH と違って polypeptide ではない。神経系統に広く分布する 5-hydroxytryptamine (serotonin) から誘導される物質で、化学的には N-acetyl-5-methoxytryptamine である。serotonin からこのものが生じるときに必要な酵素 hydroxyindole-O-methyltransferase は松果腺に局在するので melatonin は松果腺で作られることになる。

melatonin のような物質が発見されたからといって、直ちにこのものが体色変化のさいにはたらき、黒色素細胞の顆粒凝集に生理的に参与するとは必ずしもいえない。MSH が血液中からなくなるだけでも顆粒凝集がおこるはずだからである。しかしながら、カエルの幼生で松果腺を除去しておく、体色の白くなるような環境条件のもとで十分に白くなり得ないことや、腺性脳下垂体を除いてあるカエルの幼生に MSH を注射して黒色素細胞の顆粒拡散をおこさせ、これに体色の白くなる環境条件を与えたばあい、松果腺があれば MSH の効果をうち負かして体色が白っぽくなることなどから、melatonin は MSH とともに、たしかに生理的に体色変化にあずかるホルモンであると結論されている。